

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



Applicant: MICHAEL PRZEWOSNY ET AL  
Serial No.: TO BE ASSIGNED  
Filed: February 6, 2002  
Title: SUBSTITUTED PYRROLIDIN-2,3,4-TRION-3-OXIME  
DERIVATIVES USEFUL AS NMDA-RECEPTOR  
ANTAGONISTS

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

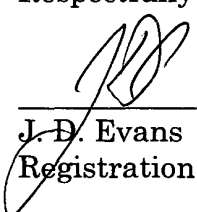
February 6, 2002

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 199 36 521.0,  
filed in Federal Republic of Germany on August 6, 1999, is hereby requested and  
the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original  
foreign application.

Respectfully submitted,

  
\_\_\_\_\_  
J.D. Evans  
Registration No. 26,269

CROWELL & MORING, LLP  
P.O. Box 14300  
Washington, DC 20044-4300  
Telephone No.: (202) 624-2500  
Facsimile No.: (202) 628-8844  
JDE:KL:tlm  
(CAM #: 29310.083)



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 199 36 521.0

**Anmeldetag:** 6. August 1999

**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH, Aachen/DE

**Bezeichnung:** Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate

**IPC:** C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. Juli 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Faust

### Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide wie z.B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem zeigen sie bei einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen und inzidentiellen Schmerzen, eine geringere Wirksamkeit.

Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und der Schmerzweiterleitung beteiligt sind, wie z.B. der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-

Ionenkanal, über den ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen abläuft und durch den der Calcium-Ionenaustausch zwischen einer neuronalen Zelle und ihrer Umgebung gesteuert wird.

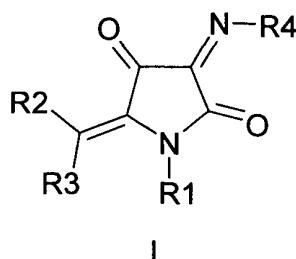
Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden, mit der sich die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Calciumhaushalt im Zellinneren nachweisen läßt.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in dem zur Verfügung stellen von neuen Verbindungen, die sich zur Schmerztherapie und/oder zur Anxiolyse eignen. Darüber hinaus sollten diese Verbindungen möglichst wenig Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen. Weitere Aufgaben bestanden darin, neue Wirkstoffe zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom und/oder perinataler Asphyxie zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nun gefunden, daß substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate der nachstehenden allgemeinen Formel I als NMDA-Antagonisten selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen und sich zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten,

Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom und/oder perinataler Asphyxie eignen und die außerdem eine ausgeprägte analgetische und/oder anxiolytische Wirkung aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

der Rest  $R^1$  für H,  $OR^8$ ,  $COR^5$ ,  $CSR^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $COOR^5$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe, vorzugsweise für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht

die Reste  $R^2$ ,  $R^3$ , gleich oder verschieden, für H, F, Cl, Br,  $CF_3$ ,  $OR^8$ ,  $SR^8$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl-Rest oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe, vorzugsweise für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest  $R^4$  für H, OH,  $OR^8$ ,  $SR^8$ ,  $COR^5$ ,  $COOR^5$ ,  $COCOR^5$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ , vorzugsweise für OH oder  $OR^8$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest  $R^5$  für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

die Reste  $R^6$ ,  $R^7$ , gleich oder verschieden, für H,  $OR^8$ ,  $COR^5$ ,  $COOR^5$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest  $R^8$  für einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Basen und/oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

Unter Alkyl-Resten werden auch verzweigte, unverzweigte oder cyclische unsubstituierte oder mindestens einfach, vorzugsweise mit F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , CHO,  $SO_2C_{1-6}$ -Alkyl,  $SO_2CF_3$ ,  $OR^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $COR^5$ ,  $COOR^5$ ,  $COCOR^5$ ,  $CONR^6R^7$  und/oder  $CSNR^6R^7$  substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden, wobei die Reste  $R^5$  bis  $R^7$  die Bedeutung wie in der allgemeinen Formel I haben. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, Neopentyl, n-Hexyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Unter einem Aryl-Rest werden auch unsubstituierte oder mindestens einfach mit OH, F, Cl, Br,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ , CHO,  $SO_2C_{1-6}$ -Alkyl,  $SO_2CF_3$ ,  $OR^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $COR^5$ ,  $COOR^5$ ,  $COCOR^5$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6N^7$ , einem  $C_{1-6}$ -Alkyl-Rest, einem  $C_{1-6}$ -Alkoxy-Rest, einem  $C_{2-6}$ -Alkylen-Rest, einem Heterocyclyl-

Rest und/oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyle verstanden, wobei die Reste  $R^5$  bis  $R^7$  die Bedeutung wie in der allgemeinen Formel I haben. Der Ausdruck kann auch Naphthyl bedeuten. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden auch 5- oder 6-gliedrige ungesättigte, gegebenenfalls mit einem ankondensierten Aryl-Rest versehene, heterocyclische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten.

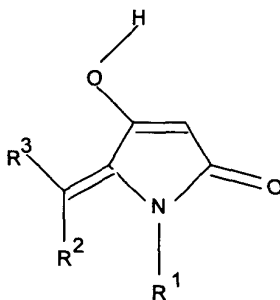
Vorzugsweise ist der Heteroaryl-Rest Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin.

Besonders bevorzugt sind folgende substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate:

5-(Methoxyphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

5-(Bromphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I, in denen man Tetramsäuren der allgemeinen Formel II



II

worin die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, vorzugsweise in eisgekühlter Lösung von Eisessig mit einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrit zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  für OH steht und  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und diese durch Umkristallisation, vorzugsweise aus Ethanol reinigt und isoliert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^4$  für OH steht und  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, werden vorzugsweise unter Schutzgasatmosphäre in absoluten Lösungsmitteln, vorzugsweise in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern bei niedrigen Temperaturen in Gegenwart von starken Basen, vorzugsweise Alkalihydroxiden, Erdalkalihydroxiden und/oder metallorganischen Basen mit  $C_{1-10}$ -Alkylhalogeniden, vorzugsweise mit  $C_{1-6}$ -Alkylhalogeniden oder mit  $C_{1-6}$ -Alkyl-arylhalogeniden, vorzugsweise mit  $C_{1-3}$ -Alkyl-arylhalogeniden zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt, in der  $R^4$  für  $OR^8$  oder  $SR^8$  steht und  $R^1$  bis  $R^3$  sowie  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^4$  für  $OR^8$  oder  $SR^8$  steht und  $R^1$  bis  $R^3$  sowie  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, können noch weiter derivatisiert werden, in dem sie vorzugsweise unter Schutzgasatmosphäre in einem absoluten Lösungsmittel, vorzugsweise in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern, mit Säurechloriden und/oder Säurebromiden oder Chlor- bzw. Fluorameisensäureester-Derivaten oder mit offenkettigen bzw. cyclischen Carbonaten zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^4$  für  $COOR^5$  steht und  $R^1$  bis  $R^3$  sowie  $R^5$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und nach den üblichen Verfahren gereinigt und isoliert werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  für OH steht und  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, können auch mit



aliphatischen, aromatischen und heteroaromatischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten bei niedrigen Temperaturen in aprotischen, polaren Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^4$  für  $CONR^6R^7$  oder  $CSNR^6R^7$  steht und  $R^1$  bis  $R^3$ , sowie  $R^6$  und  $R^7$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt werden, die nach üblichen Verfahren gereinigt und isoliert werden.

Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^4$  für einen  $C_{1-10}$ -Alkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest oder für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht, kann nach Maruoka und Yamamoto, Angew. Chem., 97, 670 -683, 1985, Maruoka et al. J. Am. Chem. Soc. 105, 2831, 1985 bzw. Maruoka et al. Org. Synth., 66, 185 durchgeführt werden.

Die Synthese der Ausgangsverbindungen, der Tetramsäuren der allgemeinen Formel II, kann nach M. Mawer et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5, 2643-2648 durchgeführt werden.

Untersuchungen mittels  $^1H$ -NMR-Spektroskopie zeigen, daß die erhaltenen Oxim-Derivate als Gemisch von syn- und anti-Isomeren vorliegen können, die nicht weiter getrennen werden konnten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wäßriger Lösung.

Die erfindungsgemäßen substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens ein substituiertes Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivat der allgemeinen Formel I, seine Base und/oder ein Salz einer physiologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls weitere Wirk- und Hilfsstoffe enthalten.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie und/oder zur Anxiolyse eingesetzt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivat der allgemeinen Formel I, seiner Base und/oder ein Salz einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien,

cerebralen Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie und/oder zur Anxiolyse.

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einem substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivat der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 2 bis 500 mg/kg wenigstens eines Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I appliziert.

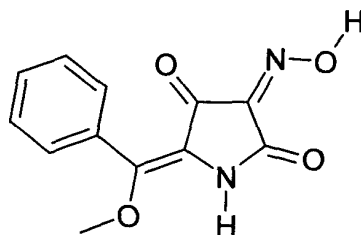
## Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Die Temperaturen sind unkorrigiert.

### Beispiel 1:

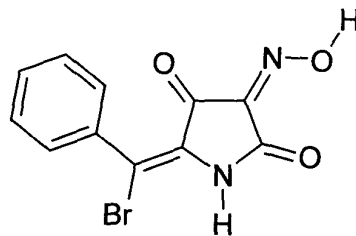


### 5-(Methoxyphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 4-Hydroxy-5-(methoxyphenylmethyl)-1,5-dihydro-pyrrol-2-on in 5 ml Eisessig wurde unter Rühren eine wäßrige Lösung von 1,1 mmol (0,075 g) Natriumnitrit zugetropft. Die resultierende Lösung wurde dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt. Die Ausbeute an 5-(Methoxyphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 60 % mit einem Schmelzpunkt von 174 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ,  $\delta$  in ppm): 11,95 (s, 1 H); 10,74 (s, 0,66 H); 10,71 (s, 0,33 H); 7,46 (m, 5 H); 3,42 (s, 1 H); 3,41 (s, 2 H).

### Beispiel 2:



### 5-(Bromphenylmethylen)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-(Bromphenyl-methylen)-4-hydroxy-1,5-dihydro-pyrrol-2-on in 5 ml Eisessig wurde unter Rühren eine wäßrige Lösung von 1,1 mmol (0,075 g) Natriumnitrit zugetropft. Die resultierende Lösung wurde dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt. Die Ausbeute an 5-(Bromphenylmethylen)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 65 % mit einem Schmelzpunkt von 158 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (d6-DMSO,  $\delta$  in ppm): 14,46 (s, 1 H); 11,06 (s, 0,70 H); 11,00 (s, 0,30 H); 7,40-7,26 (m, 5 H).

### Pharmakologische Untersuchungen

#### a) Untersuchungen zur Rezeptorbindung

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde an Hirnmembran-homogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Mäusen, Stamm Wistar) durchgeführt [Baron B.M., B.W.Siegel, B.L.Harrison,

R.S.Gross, C.Hawes and P.Towers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 279(1), pp.62-68 (1996)].

Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Mausgehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Sacharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Fa. Braun/Melsungen 10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Sacharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membran-sediment mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert.

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugen-röhrchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Von diesem Membranhomogenat wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungs-test eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (<sup>3</sup>H)-MDL 105.519 (B.M. Baron et al. 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l Glycin bestimmt.

In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im  $\beta$ -Counter gemessen.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Beispiel 1 bzw. 2 zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC<sub>50</sub> (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in der nachfolgenden Tabelle 1, nach

Umrechnung (nach der Cheng-Prussoff-Beziehung) als  $K_i$ -Wert (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von 3 unabhängigen Versuchen) angegeben.

**Tabelle 1**

Beispiel	Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals $K_i$ (10 $\mu\text{mol/l}$ )
1	0,116
2	0,430

b) NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme an RNA-injizierten *Xenopus* Oocyten

Die Untersuchung zur Bestimmung von Funktionsänderungen des NMDA-Rezeptorkanals durch die erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Beispiel 1 bzw. 2 wurde an Oocyten des Südafrikanischen Krallenfrosches, *Xenopus laevis*, durchgeführt. Hierzu wurden neuronale NMDA-Rezeptorkanäle nach Injektion von RNA aus Mausnhirn in Oocyten ausgebildet und durch Koapplikation von NMDA und Glycin ausgelöste Ionenströme gemessen.

*Xenopus* Oocyten der Stadien V und VI (Dumont, J.N., J. Morphol. 136, 153-180 (1972)) wurden mit Gesamt-RNA aus Hirngewebe adulter Mäusen injiziert (100-130 ng/Zelle) und bis zu 10 Tage in Kulturmedium (Zusammensetzung: 88.0 mmol/l NaCl, 1.0 mmol/l KCl, 1.5 mmol/l  $\text{CaCl}_2$ , 0.8 mmol/l  $\text{MgSO}_4$ , 2.4 mmol/l  $\text{NaHCO}_3$ , 5 mmol/l HEPES, 100 IU/ml Penicillin, 100  $\mu\text{g/ml}$  Streptomycin, pH 7.4) bei 20 °C gehalten. Transmembranöse Ionenströme wurden mit Hilfe der konventionellen Zwei-Elektroden-Spannungsklemmtechnik bei einem Haltepotential von -70 mV registriert (Bloms-Funke P, Madeja M, Mußhoff U, Speckmann E.-J (1996) Neurosc. Lett. 205, 115-118 (1996)). Zur Datenaufzeichnung und Steuerung der Versuchsanordnung wurden das OTC-Interface und die Software Cellworks verwendet (Firma npi, Bundesrepublik Deutschland). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden einem nominal  $\text{Mg}^{2+}$ -freien Medium



(Zusammensetzung: 89.0 mmol/l NaCl, 1.0 mmol/l KCl, 1.8 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, 2.4 mmol/l NaHCO<sub>3</sub>, 5 mmol/l HEPES, pH 7.4) zugesetzt und mit Hilfe einer Konzentrationsklemme systemisch appliziert (Firma npi, Bundesrepublik Deutschland). Um Substanzeffekte zu testen, die über die Glycin B-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals vermittelt sind, wurde die Glycin-Dosiswirkungskurve mit und ohne die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung aufgezeichnet. Dazu wurde NMDA in einer fixen Konzentration von 100 µmol/l mit Glycin in steigenden Konzentrationen (0-100 µmol/l) kumulativ koappliziert. Im Anschluß wurde das Experiment in gleicher Weise mit einer festen Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindung wiederholt. Zur Abschätzung der Selektivität für NMDA- versus AMPA-Rezeptorkanäle wurden die Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung (10 µmol/l) zusätzlich auf durch AMPA (100µmol/l) ausgelöste Ionenströme untersucht. Die Stromamplituden wurden auf die der Kontrollantwort auf Koapplikation von NMDA (100 µmol/l) mit Glycin (10 µmol/l) normiert. Die Analyse der Daten wurde mit der Software Igor-Pro (Version 3.1, WaveMetrics, USA) durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert ± Standardfehler (SEM) aus mindestens 3 Experimenten an verschiedenen Oozyten von mindestens zwei Fröschen angegeben. Die Signifikanz für ungepaarte Meßgrößen wird mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test und für gepaarte Meßgrößen durch den Wilcoxon-Test ermittelt (Sysstat, SPSS Inc., USA). EC<sub>50</sub>-Werte werden nach folgender Formel berechnet:

$$Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/EC_{50})^{-p})$$

(Y<sub>min</sub> = minimaler Testwert, Y<sub>max</sub> = maximaler Testwert, Y= relative Stromamplitude, X = Konzentration der Testsubstanz, p = Slope-Faktor). Bei Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve wurde anhand einer Schild-Regression der pA<sub>2</sub>-Wert der erfindungsgemäßen Verbindung graphisch ermittelt. Konzentrationsverhältnisse wurden anhand der EC<sub>50</sub>-Werte kalkuliert, die für jede Dosiswirkungskurve unabhängig errechnet wurden.

Das Ergebnis zur Untersuchung der Wirkung der Verbindung gemäß Beispiel 1 auf durch NMDA/Glycin und durch AMPA ausgelöste Ionenströme an RNA-injizierten Oozyten ist in der Tabelle 2 angegeben. Tabelle 2:

Beispiel Nr.	Ionenströme		
	induzierte		
	relative Stromamplitude		
	n		
	NMDA	NMDA + Glycin (0.3 $\mu$ M)	NMDA + Glycin (10 $\mu$ M)
Kontrolle	1.42 %	70.23 %	100 %
1	-0.58 %	0.08 %	59.93 %

#### c) Formalin-Test an der Maus

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Beispiel 1 bzw. 2 wurden im Formalin-Test an männlichen Mäusen (NMRI, 20 - 30 g) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J.Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain 52, 259 - 285 (1993)).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (20 µl, 1 %ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in deutlichem Lecken und Beißen der betroffenen Pfote äußert.

Für den Untersuchungszeitraum in der zweiten (späten) Phase des Formalin-Tests wurde das nozizeptive Verhalten durch Beobachtung der Tiere kontinuierlich erfaßt. Die Quantifizierung des Schmerzverhaltens erfolgte durch Summation der Sekunden, in denen die Tiere im Untersuchungszeitraum Lecken und Beißen der betroffenen Pfote zeigten. Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Basierend auf der Quantifizierung des Schmerzverhaltens wurde die Substanzwirkung im Formalin-Test als Änderung der Kontrolle in Prozent ermittelt. Die ED<sub>50</sub>-Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils n = 10 Tiere. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Beispiel 1 oder 2 wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min).

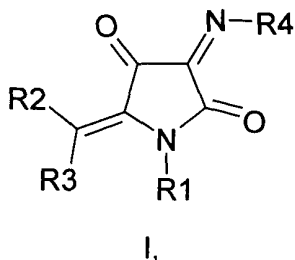
Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Beispiel 1 bzw. 2 zeigten eine mittelstarke bis starke Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception.

Die entsprechenden Ergebnisse im Formalin-Test an der Maus sind in der nachfolgenden Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3:

Beispiel	% Änderung gegen Kontrolle bei 10 mg/kg
1	63,9
2	36,3

1. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

der Rest  $R^1$  für H,  $OR^8$ ,  $COR^5$ ,  $CSR^5$ ,  $NR^6R^7$ ,  $COOR^5$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

die Reste  $R^2$ ,  $R^3$ , gleich oder verschieden, für H, F, Cl, Br,  $CF_3$ ,  $OR^8$ ,  $SR^8$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl-Rest oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest  $R^4$  für H, OH,  $OR^8$ ,  $SR^8$ ,  $COR^5$ ,  $COOR^5$ ,  $COCOR^5$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

der Rest  $R^5$  für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

die Reste  $R^6$ ,  $R^7$ , gleich oder verschieden, für H,  $OR^8$ ,  $COR^5$ ,  $COOR^5$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest  $R^8$  für einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Basen und/oder oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

2. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^1$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkylrest steht und die übrigen Reste  $R^2$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
3. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^1$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^2$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
4. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^2$  und/oder  $R^3$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkylrest steht und die übrigen Reste  $R^4$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
5. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^2$  und/oder  $R^3$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^4$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
6. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^4$  für OH steht und die übrigen Reste  $R^5$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

7. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^4$  für  $OR^8$  steht und die übrigen Reste  $R^5$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
8. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^4$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^5$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
9. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^4$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^5$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
10. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^5$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl -Rest steht und die übrigen Reste  $R^6$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
11. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^5$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^6$  bis  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
12. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^6$  und/oder  $R^7$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkylrest steht und  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat.

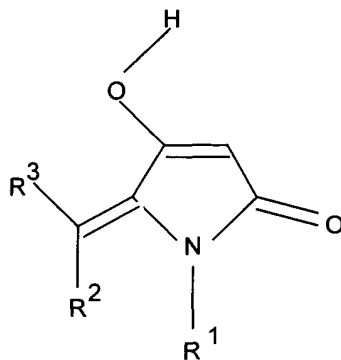
13. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^6$  und/oder  $R^7$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat.
14. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^8$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl -Rest steht.
15. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^8$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht.
16. Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß Anspruch 1

5-(Methoxyphenylmethylen)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

5-(Bromphenylmethylen)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim



17. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man Tetramsäuren der allgemeinen Formel II



II

worin die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, vorzugsweise in einer eisgekühlten Lösung von Eisessig mit einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrit zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> für OH steht und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und diese durch Umkristallisation, vorzugsweise aus Ethanol, reinigt und isoliert.

18. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin R<sup>4</sup> für OH steht und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben unter Schutzgasatmosphäre in absoluten Lösungsmitteln bei niedrigen Temperaturen in Gegenwart von starken Basen mit C<sub>1-10</sub>-Alkylhalogeniden oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl-arylhalogeniden zu Verbindungen

der allgemeinen Formel I umgesetzt, worin der Rest  $R^4$  für  $OR^8$  oder  $SR^8$  steht und  $R^1$  bis  $R^3$  sowie  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

19. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^4$  für  $OR^8$  oder  $SR^8$  steht und  $R^1$  bis  $R^3$  sowie  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, vorzugsweise unter Schutzgasatmosphäre in einem absoluten Lösungsmittel, vorzugsweise in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern mit Säurechloriden und/oder Säurebromiden oder Chlor- bzw. Fluorameisensäureester-Derivaten oder mit cyclischen bzw. offenkettigen Carbonaten zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^4$  für  $COOR^5$  steht und  $R^1$  bis  $R^3$  sowie  $R^5$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und nach den üblichen Verfahren reinigt und isoliert.
20. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  für OH steht und  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, mit aliphatischen, aromatischen und heteroaromatischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten bei niedrigen Temperaturen in aprotischen polaren Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^4$  für  $CONR^6R^7$  oder  $CSNR^6R^7$  steht und  $R^1$  bis  $R^3$ , sowie  $R^6$  und  $R^7$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und nach den üblichen Verfahren reinigt und isoliert.
21. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin  $R^4$  für OH steht und  $R^1$

bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern umgesetzt.

22. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin  $R^4$  für OH steht und  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben in Gegenwart von Alkalihydroxiden, Erdalkalihydroxiden und/oder metallorganischen Basen umgesetzt.
23. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin  $R^4$  für OH steht und  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben mit mit  $C_{1-6}$ -Alkylhalogeniden umgesetzt.
24. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin  $R^4$  für OH steht und  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben mit  $C_{1-3}$ -Alkylarylhalogeniden umgesetzt.
25. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^4$  für  $OR^8$  oder  $SR^8$  steht und  $R^1$  bis  $R^3$  sowie  $R^8$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern umgesetzt.
26. Arzneimittel enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff wenigstens ein substituiertes Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.
27. Arzneimittel nach Anspruch 26 zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen,

Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie.

28. Arzneimittel nach Anspruch 26 zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie und/oder zur Anxiolyse.
29. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
30. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.
31. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischen Reaktionen.
32. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base

und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

33. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch.
34. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.
35. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.
36. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.
37. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
38. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base

und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

39. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Husten.
40. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seelischen Erkrankungen.
41. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.
42. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schizophrenie.
43. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
44. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base

und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Huntington.

45. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Parkinson.
46. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Ischämien.
47. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Infarkten.
48. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel.
49. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe bei Schlaganfällen.
50. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base

und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirnödemen.

51. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypoxie.
52. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Anoxie.
53. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von AIDS-Demens.
54. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Encephalomyelitis.
55. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bei Tourette-Syndrom.
56. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von perinataler Asphyxie.



57. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur anxiolytischen Behandlung.

Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.